

Pogled internista onkologa na sistemsko zdravljenje raka požiralnika

Martina Reberšek, Tanja Mesti, Marko Boc

Uvod

Po podatkih Registra raka Slovenije 2012 je v letu 2009 za rakom požiralnika zbolelo 87 bolnikov, od tega 74 moških in 13 žensk (1). Histološko prevladuje ploščatocelični karcinom, takšnih bolnikov je bilo v letu 2009 60, drugi najpogostejši tip adenokarcinom pa je imelo 19 bolnikov. Incidenca slednjega v zadnjih letih narašča, predvsem v distalnem delu požiralnika, ko govorimo o adenokarcinomu gastroezofagealnega prehoda. Drugi histološki tipi, kot so adenoskvamozni, adenocistični, mukoepidermoidni, nediferenciran karcinom, maligni melanom in drobnocelični karcinom, so redki (2, 3). Neepitelijski tumorji so prav tako redki, najpogostejši je leiomyosarkom. Glede zasevanja pa najpogostejše v požiralnik zaseva rak dojke.

Etiologija

Tobak in alkohol sta glavna rizična dejavnika za razvoj tako ploščatoceličnega kot tudi adenokarcinoma požiralnika (2, 3). V nekaterih delih sveta, kjer je ta rak endemski, ga povezujejo z uživanjem nitrozaminov. Plummer-Vilsonov sindrom predstavlja rizični dejavnik za nastanek ploščatoceličnega karcinoma, medtem ko gastroezofagealna refluksna bolezen in Barrettov požiralnik predstavljata rizični dejavnik za nastanek adenokarcinoma.

Klinična slika, stadij in zamejitvene preiskave

Najpogostejši simptomi karcinoma požiralnika so disfagija, motnja požiranja in hujšanje, manj pogosti so odinofagija, kaheksija, bolečina za prsnico, hripavost in melena (2, 3). Za določanje stadija bolezni uporabljamo TNM klasifikacijo po kriterijih Ameriškega združenja za zdravljenje raka – American Joint Committee on cancer (AJCC) (4). Oznaka T nam pove velikost tumorja, pri čemer upoštevamo tudi globino penetracije in obseg oziroma stopnjo zožitve lumna požiralnika.

Klinična zamejitev poleg anamneze in kliničnega pregleda, pri katerem je treba pregledati tudi nadključnične in vratne bezgavke, obsega še endoskopski pregled požiralnika z odvzemom vzorcev za histološko preiskavo, laboratorijske preiskave, rentgensko slikanje pljuč, kontrastno slikanje požiralnika z barijem, endoskopski ultrazvok, računalniško tomografijo prsnega koša in trebuha ter pozitronsko emisijsko tomografijo (PET-CT) (2, 3, 5, 6, 7). Pri hripavih bolnikih s tumorjem zgornje in srednje tretjine je smiselna tudi bronhoskopija, predvsem zaradi izključitve prizadetosti laringealnega živca ter prisotnosti traheobronhialne fistule.

Zdravljenje raka požiralnika

Prognoza bolnikov z rakom požiralnika je slaba. Ob sami postavitvi diagnoze ima polovica bolnikov že napredovalo

bolezen, srednja preživetja teh bolnikov znašajo od 8 do 10 mesecev, medtem ko petletno preživetje znaša le od 5 do 17 %. Po primarnem kirurškem zdravljenju, kadar gre za operabilno bolezen, se bolezen pri 65 % bolnikov ponovi v prvih petih letih (2, 3, 5, 6, 7).

Zdravljenje raka požiralnika je in mora biti predvsem multidisciplinarno, s sodelovanjem kirurga, radioterapevta ter internista onkologa. Pri odločitvi glede najbolj optimalnega primarnega zdravljenja vedno upoštevamo velikost tumorja, njegovo lokalizacijo, histološki tip in splošno stanje bolnika (2, 3, 5). Neodvisne prognostične dejavnike za daljše preživetje predstavljajo lokalizacija in velikost tumorja (T) ter prizadetost regionalnih bezgavk (N) pri ploščatoceličnem karcinomu, pri adenokarcinomu pa tudi stopnja diferenciacije. V zgodnjih stadijih bolezni je zdravljenje kirurško (2, 3, 5, 6, 7, 8). Pri stadiju T1-2N0-3M0, kadar gre za ploščatocelični karcinom, je zdravljenje kirurško. Medtem ko se pri operabilnem adenokarcinomu, predvsem kadar gre za spodnjo tretjino požiralnika oziroma karcinom gastroezofagealnega prehoda, priporoča perioperativno sistemsko zdravljenje, ki je sestavljeno iz pred- in pooperativne sistemske kemoterapije. Pri lokoregionalno napredovalim ploščatoceličnem karcinomu (T3-4N0-3M0) se priporoča predoperativno radiokemoterapijo in nato operacijo, kadar gre za karcinom vratnega dela požiralnika pa radikalno radiokemoterapijo (2, 3, 5-12). Pri lokoregionalno napredovalim adenokarcinomu požiralnika in gastroezofagealnega prehoda pa se priporoča preoperativno radiokemoterapijo, ki ji sledi operacija, tudi v primeru popolnega radiološkega odgovora (2, 3, 5-12). Radikalna radiokemoterapija prihaja v poštev pri bolnikih, ki so rizični za operacijo. Pri razsejani bolezni prihaja v poštev paliativna sistemska kemoterapija in/ali samo paliativno podporno zdravljenje.

Zdravljenje zgodnjega raka požiralnika

Primarno zdravljenje intratorakalnega operabilnega raka požiralnika, ko se zgornji rob tumorja nahaja pod razcepiščem sapnice, predstavlja operacija, ki je lahko subtotalna ali totalna ezofagektomija z odstranitvijo regionalnih bezgavk (2, 3, 5, 6, 7). Pri tistih bolnikih z intratorakalnim rakom požiralnika, ki operacijo odklanjajo ali pa za to obstajajo kontranindikacije, je indicirana radikalna radiokemoterapija brez operacije. Enako je tudi v primeru karcinoma vratnega dela požiralnika, predvsem zaradi velike verjetnosti številnih perioperativnih zapletov. Nedavno so bili objavljeni podatki klinične raziskave faze III CROSS, v kateri so bolniki z operabilnim karcinomom požiralnika in gastroezofagealnega prehoda (T1N1, T2-3, N0-1, M0) prejeli sistemsko kemoterapijo v tedenskih aplikacijah s paklitakselom in karboplatinom, z obsevanjem pred operacijo, ali pa so bili samo operirani (13). Vključenih je bilo 368 bolnikov, 75 % bolnikov je imelo histološko adeno-

karcinom, 23 % ploščatocelični karcinom in 2 % velikocelični nediferenciran karcinom. Tisti bolniki, ki so prejeli predoperativno radiokemoterapijo, so imeli statistično značilno dvakrat daljše preživetje kot bolniki, ki so bili samo operirani (49 mesecev proti 24 mesecev, RT = 0,657; $p = 0,003$), radikalnost operacije so pri teh bolnikih dosegli v višjem odstotku (RO 92 % proti 69 %).

Tudi dve meta-analizi starejših randomiziranih kliničnih raziskav sta pokazali statistično značilno daljše preživetje tistih bolnikov, ki so prejeli predoperativno radiokemoterapijo (2, 7).

Glede na podatke kliničnih raziskav faz II in III je vloga tarčnih zdravil v neadjuvantnem zdravljenju karcinoma požiralnika še nedorečena. Po podatkih klinične raziskave faze III so imeli bolniki, ki so prejeli kombinacijo zaviralca EGFR cetuksimaba, kapecitabina in cisplatina ter radioterapijo, več neželenih učinkov zdravljenja in statistično značilno krajše celotno preživetje, kot bolniki, ki niso prejeli cetuksimaba (22 mesecev proti 25 mesecev, $p = 0,043$) (14). Tudi v neoadjuvantnem zdravljenju z radiokemoterapijo dodatka tarčnih zdravil, kot sta bevacizumab in erlotinib, nista podaljšala preživetja bolnikov niti nista povečala odstotka patoloških popolnih odgovorov na zdravljenje (15). Ugotavljali pa so več s tarčnimi zdravili povezanih neželenih učinkov stopenj 3 in 4, kot so levkopenija, nevtropenija, driska, stomatitis in ezofagitis.

Zdravljenje razsejanega raka požiralnika

Osnova zdravljenja napredovalega metastatskega karcinoma požiralnika je paliativna sistemska terapija (2, 5, 7). Podatkov o sistemskem zdravljenju napredovalega oziroma metastatskega karcinoma požiralnika iz kliničnih raziskav faze III je malo. Pri odločitvi o sistemskem zdravljenju vedno upoštevamo splošno bolnikovo stanje, pridružene bolezni in obseg oziroma razširjenost bolezni. Pri bolnikih z dobrim splošnim stanjem se v prvem redu zdravljenja odločamo med kombiniranim zdravljenjem z dvema ali s tremi citostatiki. V primeru HER2 pozitivnih adenokarcinomov GE se odločamo o dodatku trastuzumaba. Standardnega sistema zdravljenja za drugi in tretji red nimamo na voljo, zanj se odločamo glede na predhodno vrsto terapije, njeno učinkovitost in splošno bolnikovo stanje.

SISTEMSKO ZDRAVLJENJE PRVEGA REDA

Sistemska kemoterapija

V zadnjih desetletjih se prognoza in sistemska zdravljenje bolnikov s karcinomom požiralnika nista veliko spremenila (2, 5, 7). Temeljno sistemska zdravljenje je dolgo predstavljala kombinacija cisplatina in 5-FU, s katero dosežemo odgovor na zdravljenje pri 25 do 35 % bolnikov. Zaradi ledvične toksičnosti cisplatina, zlasti pri starejših bolnikih, zadnja leta uporabljamo oksaliplatin in peroralni fluoropirimidin kapecitabin.

Standardno sistemska zdravljenja ploščatoceličnega karcinoma požiralnika predstavlja kombinacija paclitaksela in cisplatina, s katero dosežemo odgovore na zdravljenje pri do 50 % bolnikov, s srednjim preživetjem do 13 mesecev (2, 5). Pri bolnikih z metastatskim adenokarcinomom, ki so dobrega splošnega stanja, priporočamo kombinirano sistemska zdravljenja po shemah ECF (epidoksorubicin, cisplatin, 5-FU),

EOF (epidoksorubicin, oksaliplatin, 5-FU), ECX (epidoksorubicin, cisplatin, kapecitabin) ali EOX (epidoksorubicin, oksaliplatin, kapecitabin), ki dosegajo odgovore na zdravljenje pri 41 do 48 % bolnikov, s srednjim preživetjem od 9,9 meseca do 11,2 meseca (2, 15). S kombiniranim sistemskim zdravljenjem po shemah DCF (docetaksel, cisplatin, 5-FU), DCX (docetaksel, cisplatin, kapecitabin) in DCC (docetaksel, karboplatin, kapecitabin) dosežemo odgovor na zdravljenje pri večjem odstotku bolnikov, z daljšim srednjim preživetjem, do 17,9 meseca, vendar na račun večje toksičnosti. Pri tovrstni kombinaciji se priporoča tudi primarna profilaksa z rastnimi dejavniki (16-18).

TARČNO ZDRAVLJENJE

Zaviralci receptorja za epidermalni rastni dejavnik (ErbB1/HER1)

Povečano izraženo EGFR po doslej znanih podatkih najdemo pri 30 do 90 % bolnikov s karcinomom požiralnika in želodca. Dokazana je njena povezava z večjo invazivnostjo, dediferenciacijo in slabšo prognozo bolnikov (19). V skupino zaviralcev EGFR spadata monoklonalni protitelesi cetuksimab in panitumumab ter peroralna zaviralca receptorja tirozin kinaze, gefitinib in erlotinib.

Glede na rezultate kliničnih raziskav faze II, ki so vključevale cetuksimab v kombinaciji s sistemsko kemoterapijo s cisplatinom in docetakselom (DOCETUX), z irinotekanom in 5-FU (FOLCETUX) ter z oksaliplatinom in 5-FU, s tovrstnimi kombinacijami dosežemo celokupni odgovor pri 77 do 91 % bolnikov (20-23). Randomizirana klinična raziskava faze III EXPAND ni pokazala večje učinkovitosti kombinacije cetuksimaba s sistemsko kemoterapijo s cisplatinom in kapecitabinom v primerjavi s samo sistemsko kemoterapijo pri bolnikih z napredovalim karcinomom gastroezofagealnega prehoda in želodca (24).

Randomizirana klinična raziskava faze II/III britanskih raziskovalcev z drugim zaviralcem EGFR panitumumabom v kombinaciji s sistemsko kemoterapijo je bila negativna. Panitumumab v kombinaciji s sistemsko kemoterapijo po shemi EOX celo skrajša celotno preživetje teh bolnikov v primerjavi z bolniki, ki so prejeli samo sistemsko kemoterapijo po shemi EOX (25). Več je bilo tudi neželenih učinkov stopenj 3 in 4 pri bolnikih, ki so prejeli kombinacijo panitumumaba ter sistemske kemoterapije: predvsem driska (17 % proti 11 %), kožni izpuščaj (14 % proti 1 %), tromboembolični zapleti (12 % proti 7 %), manj pa je bilo hematoloških neželenih učinkov (14 % proti 31 %).

S peroralnim zaviralcem receptorja tirozin kinaze erlotinibom v kombinaciji s sistemsko kemoterapijo po shemi FOLFOX dosežemo odgovore na zdravljenje v 52 % in srednje preživetje do 11 mesecev, vendar imamo na voljo le podatke iz klinične raziskave faze II (26).

Zaviralci receptorja HER2 tirozin kinaze (ERBB2/HER2R)

Povečana izraženo HER2-receptorja je prisotna pri do 43 % bolnikov adenokarcinomom gastroezofagealnega prehoda in želodca (27). V randomizirani klinični raziskavi faze III (ToGA) je zaviralec HER2 trastuzumab v kombinaciji s cisplatinom in 5-FU pri bolnikih s povečano izraženo HER2-proteina (3+ z imunohistokemijo ali potrjeno z gensko pomnožitvijo

HER2 z metodo FISH) v prvem redu zdravljenja statistično podaljšal celokupno preživetje v primerjavi s samo sistemsko kemoterapijo (28). Tako sistemsko zdravljenje priporočamo pri bolnikih s HER2 pozitivnim napredovalim karcinomom gastroezofagealnega prehoda in želodca.

Peroralni dvojni zaviralec, za EGFR in HER2, lapatinib, se ni izkazal za učinkovitega pri bolnikih z napredovalim karcinomom gastroezofagealnega prehoda (29).

Zaviralci angiogeneze

Povečano izražanje žilnega endotelijskega dejavnika najdemo pri 30 do 60 % bolnikov s karcinomom požiralnika (30). Rezultati klinične raziskave faze II z zaviralcem angiogeneze bevacizumabom v kombinaciji s cisplatinom in irinotekanom ter docetakselom in oksaliplatinom so bili obetajoči. V randomizirani klinični raziskavi faze III AVAGAST, v katero so bili vključeni bolniki z neoperabilnim, lokalno napredovalim ali metastatskim adenokarcinomom gastroezofagealnega prehoda in želodca, bevacizumab v kombinaciji s kemoterapijo s cisplatinom ter kapecitabinom ni izboljšal preživetja v primerjavi s samo sistemsko kemoterapijo (31).

Peroralni multitarčni tirozin kinazni zaviralci, kot sta sunitinib in sorafenib, ter protein kinazni C zaviralec briostat-1 se niso izkazali za učinkovite v sistemskem zdravljenju gastroezofagealnega adenokarcinoma (32-35).

SISTEMSKO ZDRAVLJENJE DRUGEGA REDA

Monokemoterapija

V monoterapiji so preizkušali več citostatikov, kot so derivati platine (cisplatin, karboplatin, oksaliplatin), fluoropirimidine (5-FU in kapecitabin), taksane (paklitaksel in docetaksel), irinotekan in etopozid. Učinkovitost citostatikov v monoterapiji je majhna, trajanje odgovorov pa kratko, od 4 do 6 mesecev (36-40). Glede na majhno število bolnikov, vključenih v raziskave, in majhen odstotek odgovorov na zdravljenje se nobeden od navedenih citostatikov ne priporoča v monoterapiji v drugem redu sistemske terapije, razen docetaksela, ki se je v primerjavi z dobrim podpornim zdravljenjem izkazal za učinkovitejšega pri bolnikih s karcinomom želodca (46 %), gastroezofagealnega prehoda (34 %) ter požiralnika (20 %), s statistično daljšim celokupnim preživetjem (41).

Kombinirana kemoterapija

Tudi kombinirana kemoterapija je v drugem redu zdravljenja malo učinkovita. V številnih kliničnih raziskavah faze II so z zdravljenjem z docetakselom v kombinaciji s kapecitabinom, irinotekanom in cisplatinom dosegli odgovore na zdravljenje v 12 do 34 % bolnikov, s srednjim preživetjem od 6 do 11 mesecev (42-44). Višji odstotek odgovorov (25 %) so dosegli s kombinacijo docetaksela in nedaplatina, vendar so bili v te raziskave vključeni le azijski bolniki (45-48). V klinični raziskavi faze III so z docetakselom, v primerjavi s paliativnim podpornim zdravljenjem, dosegli odgovore na zdravljenje v 7 %, preživetje teh bolnikov pa je bilo daljše le za 1,6 meseca.

Tarčno zdravljenje

V drugem redu zdravljenja so preučevali učinkovitost tarčnih zdravil v monoterapiji in v kombinaciji s kemoterapijo. Pri

zdravljenju z zaviralcem EGFR cetuksimabom v monoterapiji ali v kombinaciji z irinotekanom pri bolnikih z metastatskim adenokarcinomom lahko dosegemo odgovore na zdravljenje v 6 do 14 %, s srednjim preživetjem od 4 do 5 mesecev (49-51). Tudi erlotinib in gefitinib se v kliničnih raziskavah faze II nista izkazala za zelo učinkovita, objektivni odgovor na zdravljenje so dosegli v 9 do 15 %, s srednjim preživetjem od 4,5 do 8,2 meseca (52-55). V nedavni klinični raziskavi faze III je ramucirumab, popolnoma humanizirano monoklonalno protitelo G1 proti receptorju 2 za žilni endotelijski rastni dejavnik, statistično značilno podaljšal celokupno preživetje pri bolnikih z adenokarcinomom gastroezofagealnega prehoda in želodca v primerjavi s paliativnim podpornim zdravljenjem, vendar je bila ta razlika le 1,4 meseca (56).

Trenutno potekajoče klinične raziskave

Trenutno potekajo številne klinične raziskave faze III, v katere so vključeni bolniki z lokoregionalno napredovalim karcinomom požiralnika.

Preizkušajo se nove kombinacije zdravil v prvem redu zdravljenja, kot so S1 v kombinaciji s cisplatinom, S1 v kombinaciji s paclitakselom, cisplatin v kombinaciji s paclitakselom in 5-FU v kombinaciji z levkovorinom, oksaliplatinom in docetakselom. Ravno tako potekajo klinične raziskave faze III s tarčnimi zdravili, kot so cetuksimab, trastuzumab in lapatinib (57).

Kliničnih raziskav faze III v drugem in tretjem redu zdravljenja je malo, potekajo pa raziskave z EGFR tirozin kinaznim zaviralcem gefitinibom in paklitakselom v kombinaciji z mTOR zaviralcem everolimusom. Poteka tudi več kliničnih raziskav v neoadjuvantnem zdravljenju z radioterapijo in sistemsko kemoterapijo ter tarčnimi zdravili, kot so paclitaksel, karboplatin in trastuzumab, navelbin in cisplatin, docetaksel v kombinaciji s cisplatinom in cetuksimabom, preučuje se tudi zaviralec angiogeneze bevacizumab v kombinaciji s kemoterapijo po shemi ECX (57). Podatke teh kliničnih raziskav pričakujemo v prihodnosti.

Zaključek

Incidenca karcinoma požiralnika v Sloveniji je majhna in se ne spreminja. Prognoza bolnikov z metastatsko obliko karcinoma požiralnika je slaba, z manj kot 10 % 5-letnim preživetjem. V zgodnjih stadijih bolezni je zdravljenje kirurško, v kombinaciji z neoadjuvantno radiokemoterapijo pri ploščatoceličnem karcinomu ali perioperativno sistemsko kemoterapijo pri adenokarcinomu gastroezofagealnega prehoda, pri lokoregionalno napredovalim karcinomom pa priporočamo neoadjuvantno radiokemoterapijo. V primeru karcinoma vratnega dela požiralnika ali pri rizičnih bolnikih za operacijo vsekakor priporočamo radiokemoterapijo. O sistemskem zdravljenju napredovale metastatske bolezni se odločamo glede na splošno bolnikovo stanje, sočasne bolezni, pričakovano toksičnost sistemske terapije in HER2 status pri bolnikih z adenokarcinomom. V prvem redu zdravljenja priporočamo kombinacijo sistemske terapije z dvema citostatikoma, predvsem zaradi manjše toksičnosti. Pri HER2 pozitivnih karcinomih lahko tako zdravljenje kombiniramo s trastuzumabom. Pri bolnikih v dobrem splošnem stanju lahko poizkusimo kombinacijo treh citostatikov. Pri bolnikih v zelo slabem splošnem stanju priporočamo zgolj paliativno

podporno zdravljenje, saj pri njih dobrobit zdravljenja ne odtehta morebitnih zapletov zdravljenja.

Nestrpno pričakujemo rezultate trenutno potekajočih kliničnih raziskav novih kombinacij citostatikov in tarčnih zdravil, od katerih si nadejamo učinkovitejše kombinacije zdravil, ki bi nam omogočale uspešnejše zdravljenje bolnikov z metastatskim karcinomom požiralnika in gastroezofagealnega prehoda.

Literatura:

1. Rak v Sloveniji 2009. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, Register raka Republike Slovenije, 2013.
2. National Comprehensive Cancer Network: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Esophageal and Esophagogastric Junction cancers (Excluding the proximal 5 cm of the stomach). V.2.2013 (on line). Available: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/colon.pdf. Accessed October 22, 2013.
3. Koshy M, Estashvili N, Landry JC, et al. Multiple management modalities in esophageal cancer: Epidemiology, presentation and progression, work-up, and surgical approaches. *The Oncologist* 2004; 9: 137-146.
4. Green FL, Page DL, Fleming ID, et al. AJCC (American Joint Committee on Cancer) Cancer Staging Manual, (Eds). Springer, New York 2002: 2013.
5. Power D. Esophageal cancer. *InPractice* (on line). Accessed October 22. Available: www.clinicaloptions.com/inPractice/Oncology/Gastrointestinal_Cancer/ch7_GI-Esophagus.aspx.
6. Bendell J, Yoon HH, Fidias P. Chemotherapy for locally advanced unresectable and metastatic esophageal and gastric cancer. UpToDate. Accessed October 2013 (on line): www.uptodate.com.
7. Esophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013; 24 (6): v51- v56.
8. Ando N, Kato H, Igaki H, et al. A randomized trial comparing postoperative adjuvant chemotherapy with cisplatin and 5-FU versus preoperative chemotherapy for localized advanced squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus (JCO9907). *Ann Surg Oncol*. 2012; 19 (1): 68-74.
9. Mawhinney MR, Glasgow RE. Current treatment options for the management of esophageal cancer. *Cancer Manag Res*. 2012; 4: 367-377.
10. Sjoquist KM, Burmeister BH, Smithers BM, et al. Survival after neoadjuvant chemotherapy or chemoradiotherapy for resectable esophageal carcinoma: an updated meta-analysis. *Lancet Oncol*. 2011;12 (7): 681-692.
11. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med*. 2006; 355 (1): 11-20.
12. Ychou M, Boige V, Pignon JP, et al. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial. *J Clin Oncol*. 2011; 29 (13): 1715-1721.
13. Van Hagen P, Hulshof MCCM, van Lanschot JJB, et al. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *N Engl J Med* 2012; 366: 2074-84.
14. Bendell JC, Meluch A, Peyton J, et al. A phase II trial of preoperative concurrent chemotherapy/radiation therapy plus bevacizumab/erlotinib in the treatment of localized esophageal cancer. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2012; 10 (7): 430-437.
15. Cunningham D, Starling N, Rao S, et al. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *N Engl J Med*. 2008; 358 (1): 36-46.
16. Ajani JA, Fodor MB, Tjulandin SA, et al. Phase II multi-institutional randomized trial of docetaxel plus cisplatin with or without fluorouracil in patients with untreated, advanced gastric, or gastroesophageal adenocarcinoma. *J Clin Oncol*. 2005; 23 (24): 5660-5667.
17. Lorenzen S, Hentrich M, Haberl C, et al. Split-dose docetaxel, cisplatin, and leucovorin/fluorouracil as first-line therapy in advanced gastric cancer and adenocarcinoma of the gastroesophageal junction: results of a phase II trial. *Ann Oncol*. 2007; 18 (10): 1673-1679. Evans D, Miner T, Iannitti D, et al. Docetaxel, capecitabine, and carboplatin in metastatic esophagogastric cancer: a phase II study. *Cancer Invest*. 2007; 25 (6): 445-448.
18. Tebbutt NC, Cummins MM, Sourjina T, et al. Randomized, noncomparative phase II study of weekly docetaxel with cisplatin and 5-FU or with capecitabine in esophagogastric cancer: the AGITG ATTAX trial. *Br J Cancer*. 2010; 102 (3): 475-481.
19. Gibault L, Metges JP, Conan-Charlet V, et al. Diffuse EGFR staining is associated with reduced overall survival in locally advanced esophageal squamous cell cancer. *Br J Cancer*. 2005; 93 (1): 107-115.
20. Pinto C, Di Fabio F, Barone C, et al. Phase II study of cetuximab in combination with cisplatin and docetaxel in patients with untreated advanced gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma (DOCETUX study). *Br J Cancer*. 2009; 101 (8): 1261-1268.
21. Moehler M, Mueller A, Trarbach T, et al. Cetuximab with irinotecan, folinic acid, and 5-FU as first-line treatment in advanced gastroesophageal cancer: a prospective multicenter biomarker-oriented phase II study. *Ann Oncol*. 2011; 22 (6): 1358-1366.
22. Pinto C, Di Fabio F, Siena S, et al. Phase II study of cetuximab in combination with FOLFIRI in patients with untreated advanced gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma (FOLCE-TUX study). *Ann Oncol*. 2007; 18 (3): 510-517.
23. Lordick F, Luber B, Lorenzen S, et al. Cetuximab plus oxaliplatin/leucovorin/5-FU in first-line metastatic gastric cancer: a phase II study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO). *Br J Cancer*. 2010; 102 (3): 500-505.
24. Okines AF, Ashley SE, Cunningham D, et al. Epirubicin, oxaliplatin, and capecitabine with or without panitumumab for advanced esophagogastric cancer: dose-finding study for the prospective multicenter, randomized, phase II/III REAL-3 trial. *J Clin Oncol*. 2010; 28 (25): 3945-3950.
25. Waddell TS, Chau I, Barbachano Y, et al. A randomized multicenter trial of epirubicin, oxaliplatin, and capecitabine (EOC) plus panitumumab in advanced esophagogastric cancer (REAL3). *J Clin Oncol*. 2012; 30.
26. Wainberg ZA, Lin LS, DiCarlo B, et al. Phase II trial of modified FOLFOX6 and erlotinib in patients with metastatic or advanced adenocarcinoma of the esophagus and gastroesophageal junction. *Br J Cancer*. 2011; 105 (6): 760-765.

27. Ross JS, McKenna BJ. The HER-2/neu oncogene in tumors of the gastrointestinal tract. *Cancer Invest.* 2001; 19 (5): 554-568.
28. Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastroesophageal junction cancer (ToGA): a Phase 3, open-label, randomized-controlled trial. *Lancet.* 2010; 376 (9742): 687-697.
29. Galsky MD, Von Hoff DD, Neubauer M, et al. Target-specific, histology-independent, randomized discontinuation study of lapatinib in patients with HER2-amplified solid tumors. *Invest New Drugs.* 2012; 30 (2): 695-701.
30. Kleespies A, Guba M, Jauch KW, Bruns CJ, et al. Vascular endothelial growth factor in esophageal cancer. *J Surg Oncol.* 2004; 87 (2): 95-104.
31. Kang Y, Ohtsu A, Van Cutsem E, et al. AVAGAST: A randomized, double-blind, placebo controlled, phase III study of first-line capecitabine and cisplatin plus bevacizumab or placebo in patients with advanced gastric cancer (AGC). *J Clin Oncol.* 2010; 28: 18s.
32. Bang YJ, Kang YK, Kang WK, et al. Phase II study of sunitinib as second-line treatment for advanced gastric cancer. *Invest New Drugs.* 2011; 29 (6): 1449-1458.
33. Sun W, Powell M, O'Dwyer PJ, Catalano P, Ansari RH, Benson AB 3rd. Phase II study of sorafenib in combination with docetaxel and cisplatin in the treatment of metastatic or advanced gastric and gastroesophageal junction adenocarcinoma: ECOG 5203. *J Clin Oncol.* 2010; 28 (18): 2947-2951.
34. Ku GY, Ilson DH, Schwartz LH, et al. Phase II trial of sequential paclitaxel and 1 h infusion of bryostatin-1 in patients with advanced esophageal cancer. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2008; 62 (5): 875-880.
35. Ajani JA, Jiang Y, Faust J, et al. A multicenter phase II study of sequential paclitaxel and bryostatin-1 (NSC 339555) in patients with untreated, advanced gastric, or gastroesophageal junction adenocarcinoma. *Invest New Drugs.* 2006; 24 (4): 353-357.
36. Conroy T, Etienne PL, Adenis A, et al. Phase II trial of vinorelbine in metastatic squamous cell esophageal carcinoma. European Organization for Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Treat Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol.* 1996; 14 (1): 164-170.
37. Heath EI, Urba S, Marshall J, Piantadosi S, Forastiere AA. Phase II trial of docetaxel chemotherapy in patients with incurable adenocarcinoma of the esophagus. *Invest New Drugs.* 2002; 20 (1): 95-99.
38. Muro K, Hamaguchi T, Ohtsu A, et al. A phase II study of single-agent docetaxel in patients with metastatic esophageal cancer. *Ann Oncol.* 2004; 15 (6): 955-959.
39. Anderson SE, O'Reilly EM, Kelsen DP, Ilson DH. Phase II trial of 96-hour paclitaxel in previously treated patients with advanced esophageal cancer. *Cancer Invest.* 2003; 21 (4): 512-516.
40. Burkart C, Bokemeyer C, Klump B, Pereira P, Teichmann R, Hartmann JT. A Phase II trial of weekly irinotecan in cisplatin-refractory esophageal cancer. *Anticancer Res.* 2007; 27 (4C): 2845-2848.
41. Ford H, Marshall A, Wadsley J, et al. Cougar-02: A randomized phase III study of docetaxel versus active symptom control in advanced esophagogastric adenocarcinoma. *J Clin Oncol.* 2012; 30.
42. Lordick F, von Schilling C, Bernhard H, Hennig M, Bredenkamp R, Peschel C. Phase II trial of irinotecan plus docetaxel in cisplatin-pretreated relapsed or refractory esophageal cancer. *Br J Cancer.* 2003; 89 (4): 630-633.
43. Burtneß B, Gibson M, Egleston B, et al. Phase II trial of docetaxel-irinotecan combination in advanced esophageal cancer. *Ann Oncol.* 2009; 20 (7): 1242-1248.
44. Shim HJ, Cho SH, Hwang JE, et al. Phase II study of docetaxel and cisplatin chemotherapy in 5-FU/cisplatin pretreated esophageal cancer. *Am J Clin Oncol.* 2010; 33(6): 624-628.
45. Yoshioka T, Sakayori M, Kato S, et al. Dose escalation study of docetaxel and nedaplatin in patients with relapsed or refractory squamous cell carcinoma of the esophagus pretreated using cisplatin, 5-FU, and radiation. *Int J Clin Oncol.* 2006; 11 (6): 454-460.
46. Nakajima Y, Suzuki T, Haruki S, et al. A pilot trial of docetaxel and nedaplatin in cisplatin-pretreated relapsed or refractory esophageal squamous cell cancer. *Hepatogastroenterology.* 2008; 55 (86-87): 1631-1635.
47. Jin J, Xu X, Wang F, et al. Second-line combination chemotherapy with docetaxel and nedaplatin for Cisplatin-pretreated refractory metastatic/recurrent esophageal squamous cell carcinoma. *J Thorac Oncol.* 2009; 4 (8): 1017-1021.
48. Osaka Y, Takagi Y, Hoshino S, Tachibana S, Tsuchida A, Aoki T. Combination chemotherapy with docetaxel and nedaplatin for recurrent esophageal cancer in an outpatient setting. *Dis Esophagus.* 2006; 19 (6): 473-476.
49. Chan JA, Blaszkowsky LS, Enzinger PC, et al. A multicenter phase II trial of single-agent cetuximab in advanced esophageal and gastric adenocarcinoma. *Ann Oncol.* 2011; 22 (6): 1367-1373.
50. Gold PJ, Goldman B, Iqbal S, et al. Cetuximab as second-line therapy in patients with metastatic esophageal adenocarcinoma: a phase II Southwest Oncology Group Study (S0415). *J Thorac Oncol.* 2010; 5 (9): 1472-1476.
51. Schoennemann KR, Bjerregaard JK, Hansen TP, et al. Biweekly cetuximab and irinotecan as second-line therapy in patients with gastroesophageal cancer previously treated with platinum. *Gastric Cancer.* 2011; 14 (3): 219-225.
52. Ilson DH, Kelsen D, Shah M, et al. A phase 2 trial of erlotinib in patients with previously treated squamous cell and adenocarcinoma of the esophagus. *Cancer.* 2011; 117 (7): 1409-1414.
53. Dragovich T, McCoy S, Fenoglio-Preiser CM, et al. Phase II trial of erlotinib in gastroesophageal junction and gastric adenocarcinomas: SWOG 0127. *J Clin Oncol.* 2006; 24 (30): 4922-4927.
54. Janmaat ML, Gallegos-Ruiz MI, Rodriguez JA, et al. Predictive factors for outcome in a phase II study of gefitinib in second-line treatment of advanced esophageal cancer patients. *J Clin Oncol.* 2006; 24 (10): 1612-1619.
55. Ferry DR, Anderson M, Beddard K, et al. A phase II study of gefitinib monotherapy in advanced esophageal adenocarcinoma: evidence of gene expression, cellular, and clinical response. *Clin Cancer Res.* 2007; 13 (19): 5869-5875.
56. Fuchs CS, Tomasek J, Cho JY, et al. REGARD: A phase III, randomized, double-blind ed trial of ramucirumab and best supportive care (BSC) versus placebo and BSC in the treatment of metastatic gastric or gastroesophageal junction (GEJ) adenocarcinoma following disease progression on first-line platinum-and/or fluoropyrimidine-containing combination therapy. *J Clin Oncol.* 2012; 30.
57. Wiedmann MW, Mossner J. New and emerging combination therapies for esophageal cancer. *Cancer Management and Research* 2013; 5: 133-146.